

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 378 824
A2**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 89123355.3

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/20, A61K 35/60**

(22) Anmeldetag: 18.12.89

Die Bezeichnung der Erfindung wurde geändert
(Richtlinien für die Prüfung im EPA, A-III, 7.3).

(30) Priorität: 14.01.89 DE 3901048

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.07.90 Patentblatt 90/30

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT CH DE FR GB IT LI

(71) Anmelder: **CHIMICASA GMBH**
Wiesentalstrasse 81
CH-7000 Chur(CH)

(72) Erfinder: Deininger, Rolf, Dr.
Fürst-Pückler-Strasse 44
D-5000 Köln 41(DE)
Erfinder: Tisdale, Michael John, Dr.
Wellcott Star Lane
Chaverdon Warwickshire CV35 8 LW(GB)

(74) Vertreter: **Hach, Hans Karl, Dr.**
Tarunstrasse 23
D-6950 Mosbach-Waldstadt(DE)

(54) **Verwendung von Omega-3-Fettsäuren als Antikachexiemittel.**

(57) Omega-3-Fettsäuren werden oral als Antikachectikum angewendet.

EP 0 378 824 A2

ANTIKACHECTIKUM

Kachexie, nämlich Auszehrung, führt dazu, daß davon betroffene Personen abmageren, obwohl ausreichende Mengen an qualifizierter Nahrung zugeführt werden. Kachexie ist ein trotz normaler Nahrungsaufnahme extremer Gewichtsverlust durch Reduktion des gesamten Körperfettes und der trockenen Muskelmasse. Kachexie tritt vor allem im Zusammenhang mit bestimmten Tumoren und Aidsinfektionen auf. Es sind derzeit keine wirksamen Maßnahmen bekannt, Kachexie experimentell oder gar klinisch zu beeinflussen.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, ein zur Behandlung von Kachexie geeignetes Mittel zur Verfügung zu stellen.

Die Erfindung löst diese Aufgabe dadurch, daß Omega-3-Fettsäuren als Antikachectikum verwendet wird, und zwar insbesondere bei Patienten mit Tumorkachexie (*Kachexia cancerativa*) und immunsupprimierten Aids-Patienten mit Kachexie.

Omega-3-Fettsäuren, insbesondere Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure, wirken senkend auf den Cholesterin- und Triglyceridgehalt, hemmen die Thrombozytenaggregation und besitzen eine Antitumorwirkung. Im Rahmen dessen ist es aus der DE-OS 33 34 323 und aus der EP 86116933 (= P 50 796) bekannt, Omega-3-Fettsäuren therapeutisch einzusetzen, und zwar in Form von Fischöl, das diese Omega-3-Fettsäuren enthält.

Eine Weiterbildung ist dadurch gekennzeichnet, daß 1,57 bis 50, vorzugsweise 12,5, Gramm, Omega-3-Fettsäuren auf ein oder mehrere, für die Tagesdiät eines 175 cm (Zentimeter) großen Erwachsenen eingesetzt sind. Dabei werden vorzugsweise als Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (20:5 w-3), im folgenden kurz EPA genannt, und/oder Docosahexaensäure (22:6 w-3), im folgenden kurz DHA genannt, eingesetzt.

Diese Omega-3-Fettsäuren werden zur Kachexiebehandlung zweckmäßig in Form von Fischöl eingesetzt, das aus Fischfleisch, vorzugsweise von Kaltwasserfischen, insbesondere Lachs, Makrele, Dorsch, Salm (Atlantik), Sardine, Kabeljau und Hering, gewonnen ist.

Dieses Fischöl hat einen natürlichen hohen Gehalt an Omega-3-Fettsäuren und ist ein Nahrungsmittel, das ohne schädliche Nebenwirkungen in den hier in Frage stehenden Mengen aufgenommen werden kann.

Die besten antikachectischen Ergebnisse erzielt man, wenn die Omega-3-Fettsäure im Rahmen einer Diät eingesetzt wird, die extrem kohlenhydratarm ist und an verdaulichem Protein nur in ernährungsphysiologisch notwendiger Menge enthält. Eine dementsprechende Weiterbildung ist dadurch gekennzeichnet, daß der Einsatz im Rahmen einer oder mehrerer Nahrungspräparate erfolgt, die als Tagesdiät bestimmt sind zur ausschließlichen Ernährung einer 175 cm großen erwachsenen Person und die, abgesehen von Mineralstoffen, Vitaminen und dergleichen, gewichtsbezogene Gehälter wie folgt aufweisen: verdauliche Kohlehydraten minimal weniger als 30 g, verdauliches Protein in ernährungsphysiologisch ausreichender Menge von 50 bis 140 g, vorzugsweise 50 g, Fischöl mit einem Gesamtgehalt an Omega-3-Fettsäuren von 1,57 - 50 g, vorzugsweise 12,5 g, verdauliches anderes Fett, vorzugsweise in Form von mittelkettigen Fetten, in einer solchen Menge, daß zusammen mit dem eingesetzten Protein ein physiologisch ausreichender Gesamtverbrennungswert von 2000 bis 3000 Kcal (Kilokalorien), vorzugsweise 2500 Kcal, erzielt ist. Mit einem solchen Präparat konnte eine signifikante Hemmung des Körpergewichtsverlustes bei Kachexie und in vielen Fällen eine Zunahme des gesamten Körperfettes und der trockenen Muskelmasse erzielt werden. Bemerkenswert ist, daß diese Ergebnisse erzielt werden mit einer für die normale, also nicht erhöhte, Kalorienzufuhr.

Die beobachtete Wirkung erwies sich auch spezifisch für die Omega-3-Fettsäure, denn vergleichbare Ergebnisse konnten mit einer kohlenhydratarmen Fettdiät, die keine Omega-3-Fettsäuren enthielt, nicht erzielt werden.

Kachexie tritt vor allem im Zusammenhang mit Colon-Adeno-Carcinom Typ (MAC 16) auf. Dieses Carcinom ist beschrieben in:

DOUBLE, J.A. and BIBBY, M.C.,

Characterisation and chemosensitivity of a well differentiated murine transplantable adenocarcinoma of the colon;

Br.J. Cancer 48, 739 - 742 (1983)

DOUBLE, J.A. and BELL, C.R.,

Chemotherapy of transplantable adenocarcinoma of the colon in mice;

Cancer Chemotherapy Rep. 59, 1083-1089 (1975)

Dieses Colon-Adeno-Carcinom Typ (MAC 16) ist resistent gegenüber den üblichen bekannten Chemotherapeutika.

Es hat sich gezeigt, daß der Einsatz der Omega-3-Fettsäuren zur Bekämpfung der vom Colon-Adeno-Carcinom Typ (MAC 16) hervorgerufenen Kachexie neben der Hemmung des kachexiebedingten Körperge-

wichtsverlustes auch zu einer signifikanten Hemmung der Tumorstadiumsrate und sogar zu einer Tumorstadiums wichtsreduzierung führen kann.

Das ist ein quasi synergistischer Effekt, weil die Hemmung des Gewichtsverlustes größer war als die erzielte Tumorstadiumsgewichtsreduzierung.

5 Die antikachektische Wirkung der Omegasäuren ist weiterhin von Bedeutung dadurch, daß durch Erhaltung des Ernährungs- und Kräftezustandes des Patienten andere chemotherapeutische oder physikalische Maßnahmen zur Tumorstadiumstherapie begleitend durchgeführt werden können bei verbesserter Verträglichkeit.

Für die Kachexiebekämpfung wird vorzugsweise das Antikachektikum in Form eines diätischen Nahrungsmittels bereitgestellt und es ist Aufgabe einer Weiterbildung der Erfindung, ein solches Nahrungsmittel 10 so auszugestalten, daß es möglichst angenehm per os zu applizieren ist.

Ein solches Nahrungsmittel ist vorzugsweise dadurch gekennzeichnet, daß die Inhaltsstoffe vermischt und zu einem in Wasser aufschlammbaren Pulver versprüht sind.

Es hat sich gezeigt, daß in so pulverisierter Form das Diätetikum einen tragbaren Geschmack hat, der 15 im übrigen durch Zugabe von Obstsaften oder Obstbrei noch maskiert werden kann.

Ein diätetisches Nahrungsmittel kann auch so gestaltet werden, daß die Tagesdosis Fischöl getrennt von der Einnahme der versprühten und dann aufgeschlammten Form der Eiweiß-Fett-Komponenten löffelweise oder in Form von verdaubaren Kapseln appliziert wird.

Es empfiehlt sich, das diätetische Nahrungsmittel in Form von Tagesportionen bereitzustellen, wobei 20 eine jede Tagesportion als ausschließliches Nahrungsmittel vorgesehen ist, abgesehen von nötigen Zusätzen an Vitaminen, Mineralstoffen, Spurenelementen und eventuellen Geschmacksstoffen. Entsprechende Ausgestaltungen sind Gegenstand der weiteren Unteransprüche.

Es werden nun einige Ausführungsbeispiele der Erfindung beschrieben.

25

BEISPIEL 1

Aus frisch gefangenen B = Heringen werden sämtliche Eingeweide einschließlich der Leber entnommen. Die so ausgenommenen Fischkörper werden zerkleinert, dann verbreit und in ein Sieb gepreßt. Die 30 durch das Sieb tretende Flüssigkeit wird anschließend zentrifugiert und das darin enthaltene Fischöl wird abgeschichtet und dekantiert.

B1 = 41,76 g dieses so gewonnenen Fischöls enthalten B2 = 7,5 g EPA und B3 = 5 g DHA und haben einen ernährungsphysiologischen Brennwert von B4 = 375 Kcal.

Diese 41,76 g Fischöl werden mit C = 201,93 g Speisefett, D = 32,97 g Säurecasein, E = 7,89 g 35 Sojaeiweiß, F = 42,86 g Magermilchpulver und G = 0,16 g Tocopherolacetat als Stabilisator sowie P = 480 ccm (Kubikzentimeter) Wasser vermischt. Die gesamte Masse wird dann homogenisiert, so daß man eine Emulsion erhält.

Das für die Emulsion eingesetzte Speisefett ist C1 = Myritol 318 mit einem Kalorienwert von C2 = 1817,28 Kcal für die eingesetzte Menge.

40 Das eingesetzte Säurecasein hat einen Proteingehalt von 91%, so daß der Proteingehalt der eingesetzten Menge D1 = 30 g beträgt. Der ernährungsphysiologische Brennwert der eingesetzten Menge Säurecasein beträgt D2 = 124,64 Kcal.

Das eingesetzte Sojaeiweiß hat einen Proteingehalt von 65 %, das entspricht für die eingesetzte Menge einem Proteingehalt von E1 = 5,0 g, der einen ernährungsphysiologischen Brennwert von E2 = 25,57 Kcal 45 hat.

Das eingesetzte Magermilchpulver hat einen Proteingehalt von 35 %, so daß der Proteingehalt der eingesetzten Menge F1 = 15 g und der ernährungsphysiologische Brennwert F2 = 157,72 Kcal beträgt.

Die Emulsion wird auf eine um eine vertikale Achse rotierende Sprühscheibe gegossen, die am oberen Ende eines Sprühturms angeordnet ist. Die Scheibe rotiert mit etwa 10.000 Umdrehungen pro Minute. In 50 den Sprühturm wird von unten heiße Luft eingeströmt mit einer Temperatur von I3 = 200°C. Die Luft verläßt den Sprühturm oben mit einer Temperatur von I4 = 105°C. Die versprühte Emulsion bildet ein sprühgetrocknetes Pulver, das nach unten abrieselt. Das Schüttgewicht des fertigen Pulvers beträgt S = 500 g pro Liter.

30 g des gewonnenen Pulvers werden in 100 ccm Wasser, Milch oder Fruchtsaft emulgiert und können 55 dann getrunken werden. Der Geschmack dieses Getränks ist nicht unangenehm.

Das Pulver wird verabfolgt in einer Tagesdosis von H4 = 327,11 g für eine 175 cm große Person. Diese Tagesdosis enthält H1 = 244 g Fett, H2 = 50 g Protein und H3 = 24 g Kohlenhydrate. Der ernährungsphysiologische Brennwert der Tagesdosis beträgt H5 = 2500 Kcal.

Die Tagesdosis von H4 Gramm, die auf eine 175 cm große Person bemessen ist, wird im proportionalen Verhältnis zur Körperlänge modifiziert verabfolgt. Die Verabfolgung erfolgt über einen Zeitraum von L = 30 Tagen.

Nach der Behandlungsdauer von L = 30 Tagen ist eine signifikante Körpergewichtszunahme und eine signifikante Reduktion des Tumorgewichtes der behandelten Person aufgrund der Ergebnisse von Tierversuchen zu erwarten.

Die nachfolgenden Beispiele 2 bis 7 unterscheiden sich vom Beispiel 1 nur durch die aus der nachfolgenden TABELLE 1 ersichtliche Tatsachen.

TABELLE 1

Beispiel	1	2	3	4
B	Hering	Makrele	Hering	Sardine
B1	41,67	69,44	97,22	69,44
B2	7,5	12,4	17,5	12,5
B3	5,0	8,33	11,67	8,33
B4	375,0	625,0	875,0	625,0
C	201,93	174,15	146,37	174,15
C1	Myritol 318	Myritol 318	Myritol 318	Myritol 318
C2	1817,28	1567,35	1317,33	1567,35
D	32,97	32,97	32,97	32,97
D1	30,0	30,0	30,0	30,0
D2	124,46	124,46	124,46	124,46
E	7,69	7,69	7,69	7,69
E1	5,0	5,0	5,0	5,0
E2	25,57	25,57	25,57	25,57

TABELLE 1 - Fortsetzung

5	Beispiel	1	2	3	4
	F	42,86	42,86	42,86	42,86
10	F1	15,0	15,0	15,0	15,0
	F2	157,72	157,72	157,72	157,72
15	G	0,16	0,16	0,16	0,16
	H1	244	244	244	244
20	H2	50	50	50	50
	H3	24	24	24	24
25	H4	327,11	332,31	332,31	331,31
30	H5	2500	2500	2500	2500
	I3	210	210	210	210
35	I4	104	104	104	104
40	L	30	30	30	30
	P	480	480	480	480
45	S	500	500	500	500
50					

55

TABELLE 1 - Fortsetzung

5	-----			
	Beispiel	5	6	7

	B	Sardine	Sardine	Makrele
10	-----			
	B1	35,71	52,82	11,43

15	B2	10,0	15	3,2

	B3	2,04	3,06	0,7

20	B4	321,39	475,38	102,87

	C	208,29	191,2	232,57
25	-----			
	C1	Myritol	Myritol	Myritol
		318	318	318

30	C2	1874,61	1720,8	2093,13

	D	32,97	32,97	32,97

35	D1	30,0	30,0	30,0

	D2	124,46	124,46	124,46
40	-----			
	E	7,69	7,69	7,69

45	E1	5,0	5,0	5,0

	E2	25,57	25,57	25,57

50

55

TABELLE 1 - Fortsetzung

	Beispiel	5	6	7
5	F	42,86	42,86	42,86
10	F1	15,0	15,0	15,0
	F2	157,72	157,72	157,72
15	G	0,16	0,16	0,03
20	H1	244	244	244
	H2	50	50	50
25	H3	24	24	24
	H4	332,00	332,00	332,00
30	H5	2500	2500	2500
35	I3	210	210	210
	I4	104	104	104
40	L	60	30	90
	P	480	480	480
45	S	500	500	500

50 Myritol 318, wie unter C1 angegeben ist ein eingetragenes Warenzeichen, unter dem ein Triglycerid bekannt ist, das wie folgt charakterisiert ist.

Myritol 318 ist zusammengesetzt aus: Capryl-/Caprinsäure, Triglycerid.

Beschaffenheit von Myritol 318: Es ist ein neutrales, fast farbloses, geruchsfreies, klares Öl mit niedriger Viskosität.

55 Die Kenndaten von Myritol 318 sind in der nachfolgenden TABELLE 2 angegeben:

TABELLE 2

Kenndaten von Myritol 318	
Säurezahl	unter 0,1
Verseifungszahl	340 - 350
Jodzahl	ca. 0,5
Hydroxylzahl	unter 5
Brechungsindex (20 ° C)	1,448 - 1,450
Trübungspunkt	unter -5 ° C
Stockpunkt	unter -10 ° C
Dichte (20 ° C)	0,945 - 0,947 g/cm ³
Viskosität (20 ° C)	25 - 31 mPa.s

Die Beispiele 1 bis 7 sind abänderbar, indem die eingesetzten B = Gramm Fischöl nicht mit in die Emulsion eingemischt werden. Sie sind demzufolge auch nicht in dem aus der Emulsion gewonnenen Pulver enthalten. Die B = Gramm Fischöl werden zusätzlich zu dem gewonnenen fischölfreien Pulver oral appliziert, und zwar unter Beibehalt der Einsatzmengen aus TABELLE 1.

Bei Verabfolgung der nach der Körpergröße modifizierten Tagesdosis aus den Beispielen an Personen, die vom Colon-Adeno-Carcinom Typ (MAC 16) befallen sind und infolge dessen unter Kachexie leiden, ist nach der unter L angegebenen Behandlungsdauer eine Zunahme des Körpergewichtes und eine Abnahme des Tumors zu erwarten. Diese Annahme gründet sich ebenfalls auf Ergebnisse von durchgeführten Tierversuchen.

Bei Verabfolgung der nach der Körpergröße modifizierten Tagesdosis aus den Beispielen an Personen, die unter Kachexie leiden, die jedoch durch einen anderen Tumor als den Colon-Adeno-Carcinom Typ (MAC 16) hervorgerufen ist, ist nach der unter L angegebenen Behandlungsdauer eine Zunahme des Körpergewichtes und eine Abnahme des Tumorgewichtes zu erwarten. Diese Annahme gründet sich ebenfalls auf Ergebnisse von durchgeführten Tierversuchen und ist in Verbindung mit dem Colon-Adeno-Carcinom Typ (MAC 13) bereits nachgewiesen.

Die Verabfolgung der nach der Körpergröße modifizierten Tagesdosis aus den Beispielen an Personen, die unter Kachexie leiden, die nicht durch einen Tumor bedingt ist, ist nach der unter L angegebenen Behandlungsdauer eine Zunahme des Körpergewichtes zu erwarten. Diese Annahme gründet sich ebenfalls auf die Ergebnisse von durchgeführten Tierversuchen.

Ansprüche

1. Antikachectikum insbesondere für Patienten mit Tumorkachexie (Kachexia cancerativa) und immunsuprimierten Aids-Patienten mit Kachexie gekennzeichnet durch die Verwendung von Omega-3-Fettsäuren in einem Nahrungspräparat.

2. Antikachectikum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1,57 bis 50, vorzugsweise 12,5, Gramm, Omega-3-Fettsäuren auf ein oder mehrere, für die Tagesdiät eines 175 cm (Zentimeter) großen Erwachsenen eingesetzt sind.

3. Antikachectikum nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (20:5 w-3), im folgenden kurz EPA genannt, und/oder Docosahexaensäure (22:6 w-3), im folgenden kurz DHA genannt, eingesetzt wird.

4. Antikachectikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das EPA und/oder DHA in Form von Fischöl eingesetzt wird, das aus Fischfleisch, vorzugsweise von Kaltwasserfischen, insbesondere Lachs, Makrele, Dorsch, Salm (Atlantik), Sardine, Kabeljau und Hering, gewonnen ist.

5. Antikachexitikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch den Einsatz im Rahmen einer oder mehrerer Nahrungspräparate erfolgt, die als Tagesdiät bestimmt sind zur ausschließlichen Ernährung einer 175 cm großen erwachsenen Person und die, abgesehen von Mineralstoffen, Vitaminen und dergleichen, gewichtsbezogene Gehälter wie folgt aufweisen: verdaubare Kohlehydraten minimal weniger als 30 g, verdaubares Protein in ernährungsphysiologisch ausreichender Menge von 50 bis 140 g, vorzugsweise 50 g.

Fischöl mit einem Gesamtgehalt an Omega-3-Fettsäuren von 1,57 - 50 g, vorzugsweise 12,5 g, verdaubares anderes Fett, vorzugsweise in Form von mittelkettigen Fetten, in einer solchen Menge, daß zusammen mit dem eingesetzten Protein ein physiologisch ausreichender Gesamtverbrennungswert von 2000 bis 3000 Kcal (Kilokalorien), vorzugsweise 2500 Kcal, erzielt ist.

5 6. Diätetisches Nahrungsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Inhaltsstoffe vermischt und zu einem in Wasser aufschlammbaren Pulver versprüht sind.

7. Diätetisches Nahrungsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß auf 100 Teile Protein 480 bis 500 Teile, vorzugsweise 490 Teile, Fett einschließlich Fischöl und 40 bis 60 Teile, vorzugsweise 48 Teile, Kohlehydrate eingesetzt sind.

10 8. Diätetisches Nahrungsmittel, gekennzeichnet durch 13 - 30 % Fischöl, mittelkettige Fette bis auf einen Gesamtfettgehalt von 74 %, 8 bis 20 %, vorzugsweise 15 %, Protein und 7 bis 10 %, vorzugsweise 7 %, Kohlenhydrate und dadurch, daß ein Fischöl eingesetzt ist, das 50 bis 12 %, vorzugsweise 18 % EPA und 5 bis 20 %, vorzugsweise 12 % DHA enthält.

15 9. Diätetisches Nahrungsmittel nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Fischöl gewonnen ist aus dem Fleisch von Kaltwasserfischen, vorzugsweise Lachs, Makrele, Dorsch, Salm (Atlantik), Sardine, Kabeljau und Hering.

10. Diätetisches Nahrungsmittel nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß 9 - 11 %, vorzugsweise 10 % des Proteins in Form von Sojaweiß, 20 daß 45 - 55 %, vorzugsweise 50 % des Proteins in Form von Magermilchpulver und daß der Rest auf 100 % Protein in Form von Säurecasein eingesetzt ist. Die Mischung ist für ein biologisch wertvolles Eiweiß erforderlich.

25

30

35

40

45

50

55